

ANNEXE I

RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

IVEMEND 150 mg poudre pour solution pour perfusion.

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque flacon contient du fosaprépitant diméglumine équivalent à 150 mg de fosaprépitant et correspondant à 130,5 mg d'aprépitant. Après reconstitution et dilution, 1 mL de solution contient 1 mg de fosaprépitant (1 mg/mL) (voir rubrique 6.6).

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Poudre pour solution pour perfusion.
Poudre amorphe blanche à blanchâtre.

4. DONNÉES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Prévention des nausées et des vomissements associés à une chimiothérapie anticancéreuse hautement et moyennement émétisante chez les adultes et les patients pédiatriques âgés de 6 mois et plus.

IVEMEND 150 mg est administré dans le cadre d'un schéma thérapeutique associant d'autres médicaments (voir rubrique 4.2).

4.2 Posologie et mode d'administration

Posologie

Adultes

La posologie recommandée est de 150 mg administrée en perfusion **sur 20 à 30 minutes** le premier jour, initiée environ 30 minutes avant le début de la chimiothérapie (voir rubrique 6.6). IVEMEND doit être administré en association à un corticostéroïde et à un antagoniste 5-HT₃, comme indiqué dans les tableaux ci-dessous.

Les schémas thérapeutiques suivants sont recommandés pour la prévention des nausées et des vomissements associés à une chimiothérapie anticancéreuse émétisante :

Tableau 1 : Posologie recommandée pour la prévention des nausées et vomissements associés à une chimiothérapie hautement émétisante chez les adultes

	J1	J2	J3	J4
IVEMEND	150 mg par voie intraveineuse	-	-	-
Dexaméthasone	12 mg par voie orale	8 mg par voie orale	8 mg par voie orale, deux fois par jour	8 mg par voie orale, deux fois par jour
Antagonistes 5-HT ₃	Dose standard des antagonistes 5-HT ₃ . Voir le Résumé des Caractéristiques du Produit de l'antagoniste 5-HT ₃ choisi pour plus d'informations sur la posologie appropriée	-	-	-

La dexaméthasone doit être administrée 30 minutes avant le début de la chimiothérapie à J1 et le matin de J2 à J4. La dexaméthasone doit également être administrée le soir de J3 et J4. La dose de dexaméthasone tient compte des interactions entre les substances actives.

Tableau 2 : Posologie recommandée pour la prévention des nausées et vomissements associés à une chimiothérapie moyennement émétisante chez les adultes

	J1
IVEMEND	150 mg par voie intraveineuse
Dexaméthasone	12 mg par voie orale
Antagonistes 5-HT ₃	Dose standard des antagonistes 5-HT ₃ . Voir le Résumé des Caractéristiques du Produit de l'antagoniste 5-HT ₃ choisi pour plus d'informations sur la posologie appropriée

La dexaméthasone doit être administrée 30 minutes avant le début de la chimiothérapie à J1. La dose de dexaméthasone tient compte des interactions entre les substances actives.

Population pédiatrique

Patients pédiatriques âgés de 6 mois et plus, et pesant au moins 6 kg

Le tableau 3 indique la posologie recommandée d'IVEMEND associée à un antagoniste 5-HT₃, avec ou sans corticostéroïde, pour la prévention des nausées et vomissements associés à une chimiothérapie hautement ou moyennement émétisante (CHE ou CME) administrée sur un ou plusieurs jours. Les chimiothérapies d'un seul jour sont les protocoles dans lesquels la chimiothérapie hautement ou moyennement émétisante est administrée uniquement pendant une journée. Les chimiothérapies de plusieurs jours sont les protocoles dans lesquels la chimiothérapie hautement ou moyennement émétisante est administrée pendant 2 jours ou plus.

Le tableau 4 indique un schéma thérapeutique alternatif pouvant être utilisé dans le cadre d'un protocole de chimiothérapie administré sur un seul jour.

Posologie pour des chimiothérapies d'un ou plusieurs jours

Chez les patients pédiatriques recevant une chimiothérapie hautement ou moyennement émétisante d'un ou plusieurs jours, administrer IVEMEND en perfusion intraveineuse à l'aide d'un cathéter veineux central à J1, J2 et J3. EMEND gélules ou EMEND poudre pour suspension buvable peuvent être utilisés les jours 2 et 3 à la place d'IVEMEND comme indiqué dans le tableau 3. Voir le Résumé

des Caractéristiques du Produit (RCP) d'EMEND gélules ou d'EMEND poudre pour suspension buvable pour des informations sur la posologie appropriée.

Tableau 3 : Posologie recommandée pour la prévention des nausées et vomissements associés à une chimiothérapie hautement ou moyennement émétisante d'un ou plusieurs jours chez les patients pédiatriques

	Population	Jour 1	Jour 2	Jour 3
IVEMEND*	Patients pédiatriques âgés de 12 ans et plus	115 mg par voie intraveineuse	80 mg par voie intraveineuse OU 80 mg par voie orale (EMEND gélules)	80 mg par voie intraveineuse OU 80 mg par voie orale (EMEND gélules)
	Patients pédiatriques âgés de 6 mois à moins de 12 ans et pesant au moins 6 kg	3 mg/kg par voie intraveineuse Dose maximale 115 mg	2 mg/kg par voie intraveineuse OU 2 mg/kg par voie orale (EMEND suspension buvable) Dose maximale 80 mg	2 mg/kg par voie intraveineuse OU 2 mg/kg par voie orale (EMEND suspension buvable) Dose maximale 80 mg
Dexaméthasone**	Tous les patients pédiatriques	Si un corticostéroïde, tel que la dexaméthasone, est co-administré, administrer 50 % de la dose recommandée du corticostéroïde les jours 1 à 4		
Antagoniste 5-HT ₃	Tous les patients pédiatriques	Voir l'information produit de l'antagoniste 5-HT ₃ choisi pour la dose recommandée		

* Pour les patients pédiatriques âgés de 12 ans et plus, administrer IVEMEND par voie intraveineuse pendant 30 minutes, en terminant la perfusion environ 30 minutes avant le début de la chimiothérapie. Pour les patients pédiatriques âgés de moins de 12 ans, administrer IVEMEND par voie intraveineuse pendant 60 minutes, en terminant la perfusion environ 30 minutes avant le début de la chimiothérapie.

** **La dexaméthasone** doit être administrée 30 minutes avant le début de la chimiothérapie à J1.

Posologie alternative pour des chimiothérapies d'un seul jour

Pour les patients pédiatriques recevant une chimiothérapie hautement ou moyennement émétisante sur un seul jour, IVEMEND peut être administré en perfusion intraveineuse à l'aide d'un cathéter veineux central à J1.

Tableau 4 : Posologie alternative pour la prévention des nausées et vomissements associés à une chimiothérapie hautement ou moyennement émétisante d'un seul jour chez les patients pédiatriques

	Population	Jour 1
IVEMEND*	Patients pédiatriques âgés de 12 ans et plus	150 mg par voie intraveineuse
	Patients pédiatriques âgés de 2 à moins de 12 ans	4 mg/kg par voie intraveineuse
	Patients pédiatriques âgés de 6 mois à moins de 2 ans et pesant au moins 6 kg	Dose maximale 150 mg 5 mg/kg par voie intraveineuse Dose maximale 150 mg
Dexaméthasone**	Tous les patients pédiatriques	Si un corticostéroïde, tel que la dexaméthasone, est co-administré, administrer 50 % de la dose recommandée du corticostéroïde les jours 1 et 2
Antagoniste 5-HT ₃	Tous les patients pédiatriques	Voir l'information produit de l'antagoniste 5-HT ₃ choisi pour la dose recommandée

* Pour les patients pédiatriques âgés de 12 ans et plus, administrer IVEMEND par voie intraveineuse pendant 30 minutes, en terminant la perfusion environ 30 minutes avant le début de la chimiothérapie. Pour les patients pédiatriques âgés de moins de 12 ans, administrer IVEMEND par voie intraveineuse pendant 60 minutes, en terminant la perfusion environ 30 minutes avant le début de la chimiothérapie.

** **La dexaméthasone** doit être administrée 30 minutes avant le début de la chimiothérapie à J1.

La sécurité et l'efficacité d'IVEMEND chez les nourrissons âgés de moins de 6 mois n'ont pas été établies. Aucune donnée n'est disponible.

Informations générales

Les données d'efficacité en association à d'autres corticostéroïdes et d'autres antagonistes 5-HT₃ sont limitées. Pour plus d'informations concernant l'administration simultanée avec des corticostéroïdes, voir rubrique 4.5.

Se référer au Résumé des Caractéristiques du Produit de l'antagoniste 5-HT₃ co-administré.

Populations particulières

Sujet âgé (≥ 65 ans)

Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez le sujet âgé (voir rubrique 5.2).

Sexe

Aucun ajustement posologique n'est nécessaire en fonction du sexe (voir rubrique 5.2).

Insuffisance rénale

Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance rénale ou chez les patients présentant une insuffisance rénale au stade terminal nécessitant une hémodialyse (voir rubrique 5.2).

Insuffisance hépatique

Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients ayant une insuffisance hépatique légère. Les données disponibles chez les patients ayant une insuffisance hépatique modérée sont limitées, et aucune donnée chez les patients ayant une insuffisance hépatique sévère n'est disponible. IVEMEND doit être utilisé avec précaution chez ces patients (voir rubriques 4.4 et 5.2).

Mode d'administration

IVEMEND 150 mg doit être administré par voie intraveineuse et ne doit pas être administré par voie intramusculaire ou sous-cutanée. L'administration intraveineuse chez les adultes est effectuée de préférence par une perfusion intraveineuse continue pendant 20-30 minutes. Lors de l'administration intraveineuse chez les patients pédiatriques âgés de 6 mois et plus, il est recommandé d'utiliser un cathéter veineux central. La durée de la perfusion doit être de 30 minutes chez les patients âgés de 12 ans et plus ou de 60 minutes chez les patients de moins de 12 ans (voir rubrique 6.6). Ne pas injecter IVEMEND en bolus ou en solution non diluée.

Pour toute information sur la reconstitution et la dilution du médicament avant administration, voir rubrique 6.6.

4.3 Contre-indications

Hypersensibilité au principe actif ou au polysorbate 80 ou à l'un des autres excipients mentionnés à la rubrique 6.1.

Co-administration avec le pimozide, la terfénaire, l'astémizole ou le cisapride (voir rubrique 4.5).

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Insuffisants hépatiques modérés à sévères

Les données chez les patients ayant une insuffisance hépatique modérée sont limitées, et aucune donnée chez les patients ayant une insuffisance hépatique sévère n'est disponible. IVEMEND doit être utilisé avec précaution chez ces patients (voir rubrique 5.2).

Interactions avec le CYP3A4

IVEMEND doit être utilisé avec précaution chez les patients prenant de façon concomitante des substances actives métabolisées principalement par le CYP3A4 et ayant une marge thérapeutique étroite, telles que la ciclosporine, le tacrolimus, le sirolimus, l'évérolimus, l'alfentanil, les alcaloïdes dérivés de l'ergot de seigle, le fentanyl et la quinidine (voir rubrique 4.5). De plus, l'administration concomitante avec l'irinotécan doit être envisagée avec une prudence toute particulière, cette association pouvant majorer sa toxicité.

Co-administration avec la warfarine (un substrat du CYP2C9)

Chez les patients traités au long cours par la warfarine, l'INR (International Normalised Ratio) doit être étroitement surveillé pendant 14 jours après l'utilisation du fosaprépitant (voir rubrique 4.5).

Co-administration avec les contraceptifs hormonaux

L'efficacité des contraceptifs hormonaux peut être réduite pendant l'administration de fosaprépitant et au cours des 28 jours qui la suivent. Des méthodes alternatives de contraception non hormonale doivent être utilisées au cours du traitement par le fosaprépitant et pendant les 2 mois qui suivent son utilisation (voir rubrique 4.5).

Réactions d'hypersensibilité

Des réactions d'hypersensibilité immédiates incluant bouffées vasomotrices, érythème, dyspnée et anaphylaxie / choc anaphylactique sont survenues pendant ou peu après la perfusion de fosaprépitant. Ces réactions d'hypersensibilité ont généralement régressé à l'arrêt de la perfusion et à l'administration d'un traitement approprié. Il n'est pas recommandé de réitérer la perfusion chez les patients ayant présenté des réactions d'hypersensibilité.

Administration et réactions au site de perfusion

Des réactions au site de perfusion ont été rapportées lors de l'utilisation d'IVEMEND (voir rubrique 4.8). La majorité des réactions sévères au site de perfusion, incluant thrombophlébite et vascularite, ont été rapportées lors de l'administration concomitante d'une chimiothérapie vésicante (par exemple, à base d'anthracycline), particulièrement si elle est associée à une extravasation. Une nécrose a également été rapportée chez certains patients recevant une chimiothérapie vésicante

concomitante. Une légère thrombose au site d'injection a été observée à des doses plus élevées sans administration d'une chimiothérapie concomitante vésicante.

IVEMEND ne doit pas être injecté en bolus, mais doit toujours être dilué et administré en perfusion intraveineuse lente (voir rubrique 4.2). IVEMEND ne doit pas être administré par voie intramusculaire ou sous-cutanée (voir rubrique 5.3). En cas d'apparition de signes ou symptômes d'irritation locale, l'injection ou la perfusion doit être arrêtée et recommencée dans une autre veine.

Sodium

Ce médicament contient moins de 1 mmol (23 mg) de sodium par dose, c'est-à-dire qu'il est essentiellement « sans sodium ».

4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

Le fosaprépitant est rapidement transformé en aprépitant lorsqu'il est administré par voie intraveineuse.

Le fosaprépitant 150 mg, en dose unique, est un faible inhibiteur du CYP3A4. Le fosaprépitant ne semble pas interagir avec le transporteur P-glycoprotéine, comme le démontre l'absence d'interaction entre l'aprépitant oral et la digoxine. Il est attendu que le fosaprépitant entraîne une induction inférieure ou non supérieure du CYP2C9, du CYP3A4 et de la glucuronidation à celle résultant de l'administration d'aprépitant oral. Les données concernant les effets sur le CYP2C8 et le CYP2C19 sont insuffisantes.

Après administration de fosaprépitant par voie intraveineuse, des interactions peuvent se produire avec des médicaments dont les substances actives interagissent avec l'aprépitant par voie orale. Il n'est pas attendu que les interactions potentielles avec le fosaprépitant administré sur plusieurs jours soient supérieures à celles avec l'aprépitant par voie orale. Les recommandations d'utilisation d'IVEMEND avec d'autres médicaments chez les patients pédiatriques sont donc basées sur les données des études réalisées avec le fosaprépitant et l'aprépitant chez l'adulte. Lorsque les traitements IVEMEND et EMEND sont combinés, veuillez vous reporter à la rubrique 4.5 du Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP) d'EMEND gélules ou EMEND poudre pour suspension buvable.

Les informations suivantes proviennent des études menées avec l'aprépitant par voie orale et de celles menées avec une dose unique de fosaprépitant par voie intraveineuse, co-administrés avec la dexaméthasone, le midazolam ou le diltiazem.

Effet du fosaprépitant sur la pharmacocinétique d'autres substances actives

Inhibition du CYP3A4

En tant que faible inhibiteur du CYP3A4, le fosaprépitant 150 mg en dose unique peut entraîner une élévation transitoire des concentrations plasmatiques des substances actives administrées de façon concomitante et qui sont métabolisées par le CYP3A4. L'exposition totale de substrats du CYP3A4 peut augmenter jusqu'à 2 fois à J1 et J2 après co-administration d'une dose unique de fosaprépitant 150 mg. Le fosaprépitant ne doit pas être administré de façon concomitante avec le pimozide, la terfénadine, l'astémizole ou le cisapride. L'inhibition du CYP3A4 par le fosaprépitant pourrait entraîner une élévation des concentrations plasmatiques de ces substances actives, susceptible de provoquer des réactions graves ou de mettre en jeu le pronostic vital (voir rubrique 4.3). La prudence s'impose lors de la co-administration de fosaprépitant et de substances actives métabolisées principalement par le CYP3A4 et ayant une marge thérapeutique étroite, telles que la ciclosporine, le tacrolimus, le sirolimus, l'évérolimus, l'alfentanil, la diergotamine, l'ergotamine, le fentanyl et la quinidine (voir rubrique 4.4).

Corticostéroïdes

Dexaméthasone : La dose orale de dexaméthasone doit être réduite d'environ 50 % en cas de co-administration avec le fosaprépitant (voir rubrique 4.2). Le fosaprépitant 150 mg, administré en perfusion intraveineuse unique à J1, a augmenté l'ASC_{0-24h} de la dexaméthasone, un substrat du

CYP3A4, de 100 % à J1, 86 % à J2 et 18 % à J3 lors de la co-administration d'une dose orale unique de 8 mg de dexaméthasone à J1, J2 et J3.

Médicaments chimiothérapeutiques

Aucune étude d'interactions n'a été effectuée avec le fosaprépitant 150 mg et les médicaments chimiothérapeutiques ; cependant, sur la base des études réalisées avec l'aprépitant oral et le docétaxel et la vinorelbine, il n'est pas attendu d'interaction cliniquement significative entre IVEMEND 150 mg et le docétaxel et la vinorelbine administrés par voie intraveineuse. Une interaction avec les médicaments chimiothérapeutiques administrés par voie orale et métabolisés principalement ou partiellement par le CYP3A4 (par exemple, l'étoposide, la vinorelbine) ne peut être exclue. Il est recommandé d'être prudent et une surveillance supplémentaire peut être appropriée chez les patients recevant des médicaments métabolisés principalement ou partiellement par le CYP3A4 (voir rubrique 4.4). Depuis la commercialisation, des événements de neurotoxicité, un effet indésirable potentiel de l'ifosfamide, ont été rapportés après une administration concomitante de aprépitant et de ifosfamide.

Immunosuppresseurs

Après une dose unique de 150 mg de fosaprépitant, une augmentation transitoire modérée pendant 2 jours, pouvant être suivie d'une légère diminution de l'exposition aux immunosuppresseurs métabolisés par le CYP3A4 (tels que la ciclosporine, le tacrolimus, l'évérolimus et le sirolimus) sont attendues. La durée de l'augmentation de l'exposition étant courte, aucune réduction de la dose des immunosuppresseurs, sur la base du Suivi Thérapeutique de la Dose, n'est recommandée le jour de l'administration d'IVEMEND ni le lendemain.

Midazolam

Le fosaprépitant 150 mg, administré en dose unique intraveineuse à J1, a augmenté l'ASC_{0-∞} du midazolam de 77 % à J1 et n'a eu aucun effet à J4 lors de la co-administration d'une dose orale unique de 2 mg de midazolam à J1 et J4. Le fosaprépitant 150 mg, administré en dose unique à J1, est un faible inhibiteur du CYP3A4, aucune inhibition ou induction du CYP3A4 n'ayant été observée à J4.

Les effets potentiels des concentrations plasmatiques accrues du midazolam ou d'autres benzodiazépines métabolisées par le CYP3A4 (alprazolam, triazolam) doivent être envisagés en cas de co-administration de ces médicaments avec IVEMEND.

Diltiazem

Aucune étude d'interactions n'a été effectuée avec le fosaprépitant 150 mg et le diltiazem ; cependant, il faut tenir compte de l'étude suivante réalisée avec 100 mg de fosaprépitant lors de l'utilisation concomitante d'IVEMEND 150 mg et de diltiazem. Chez les patients souffrant d'hypertension artérielle légère à modérée, la perfusion de 100 mg de fosaprépitant sur 15 minutes associée à 120 mg de diltiazem trois fois par jour a entraîné une augmentation de l'ASC du diltiazem de 1,4 fois et une diminution légère mais cliniquement significative de la pression artérielle, mais n'a pas provoqué de modification cliniquement significative de la fréquence cardiaque ou de l'intervalle PR.

Induction

Dans l'étude d'interactions médicamenteuses avec le midazolam, une dose unique de 150 mg de fosaprépitant n'a pas entraîné d'induction du CYP3A4 à J1 et J4. Il est attendu qu'IVEMEND entraîne une induction du CYP2C9, du CYP3A4 et de la glucuronidation inférieure ou non supérieure à celle constatée après administration du traitement de 3 jours par l'aprépitant oral, avec lequel une induction transitoire atteignant son effet maximum 6 à 8 jours après la première dose d'aprépitant a été observée. Le traitement de 3 jours par aprépitant oral a entraîné une réduction d'environ 30-35 % de l'ASC des substrats du CYP2C9 et une diminution allant jusqu'à 64 % des concentrations minimales d'éthinyl estradiol. Il n'y a pas de données concernant les effets sur le CYP2C8 et le CYP2C19. La prudence est requise lors de l'administration concomitante de warfarine, d'acénocoumarol, de tolbutamide, de phénytoïne ou d'autres substances actives connues pour être métabolisées par le CYP2C9 et IVEMEND.

Warfarine

Chez les patients sous traitement chronique par la warfarine, le temps de Quick (INR) doit être surveillé étroitement au cours du traitement par le fosaprépitant et pendant 14 jours après l'utilisation d'IVEMEND pour la prévention des nausées et vomissements induits par une chimiothérapie (voir rubrique 4.4).

Contraceptifs hormonaux

L'efficacité des contraceptifs hormonaux peut être réduite pendant l'administration de fosaprépitant et au cours des 28 jours qui la suivent. Des méthodes alternatives de contraception non hormonale doivent être utilisées au cours du traitement par le fosaprépitant et pendant les 2 mois qui suivent son utilisation.

Antagonistes 5-HT₃

Aucune étude d'interactions n'a été effectuée avec le fosaprépitant 150 mg et les antagonistes 5-HT₃ ; cependant dans des études cliniques d'interactions, l'aprépitant oral n'a pas eu d'effet cliniquement significatif sur la pharmacocinétique de l'ondansétron, du granisétron ou de l'hydrodolasétron (le métabolite actif du dolasétron). Ainsi, lors de l'utilisation concomitante d'IVEMEND 150 mg et des antagonistes 5-HT₃, aucune interaction n'est donc attendue.

Effet d'autres médicaments sur la pharmacocinétique de l'aprépitant résultant de l'administration de fosaprépitant 150 mg

La co-administration de fosaprépitant et de substances actives inhibant l'activité du CYP3A4 (telles que le kétoconazole, l'itraconazole, le voriconazole, le posaconazole, la clarithromycine, la télichromycine, la néfazodone et les inhibiteurs de protéase) doit être envisagée avec précaution, une augmentation de plusieurs fois des concentrations plasmatiques d'aprépitant étant attendue avec cette association (voir rubrique 4.4).

Le kétoconazole a augmenté d'environ 3 fois la demi-vie terminale moyenne de l'aprépitant oral.

La co-administration de fosaprépitant et de substances actives induisant fortement l'activité du CYP3A4 (telles que la rifampicine, la phénytoïne, la carbamazépine, le phénobarbital) doit être évitée, une telle association entraînant des diminutions des concentrations plasmatiques de l'aprépitant et donc une diminution de l'efficacité. La co-administration de fosaprépitant et de préparations à base de plantes contenant du millepertuis (*Hypericum perforatum*) n'est pas recommandée. La rifampicine a diminué la demi-vie terminale moyenne de l'aprépitant oral de 68 %.

Diltiazem

Aucune étude d'interactions n'a été effectuée avec le fosaprépitant 150 mg et le diltiazem ; cependant, il faut tenir compte de l'étude suivante réalisée avec 100 mg de fosaprépitant lors de l'utilisation concomitante d'IVEMEND 150 mg et de diltiazem. La perfusion de 100 mg de fosaprépitant sur 15 minutes associé à 120 mg de diltiazem trois fois par jour a entraîné une augmentation de l'ASC de l'aprépitant de 1,5 fois. Cet effet n'a pas été considéré comme cliniquement significatif.

Population pédiatrique

Les études d'interactions ont été réalisées uniquement chez les adultes.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Contraception chez les hommes et les femmes

L'efficacité des contraceptifs hormonaux peut être réduite pendant l'administration de fosaprépitant et d'aprépitant oral et au cours des 28 jours qui la suivent. Des méthodes alternatives de contraception non hormonale doivent être utilisées au cours du traitement par le fosaprépitant et pendant les 2 mois qui suivent la dernière prise d'aprépitant (voir rubriques 4.4 et 4.5).

Grossesse

Il n'y a pas de données cliniques disponibles sur l'utilisation du fosaprépitant et de l'aprépitant chez la femme enceinte. Les toxicités potentielles du fosaprépitant et de l'aprépitant sur la reproduction n'ont pas été complètement décrites, car les niveaux d'exposition supérieurs à ceux obtenus chez l'Homme

en thérapeutique n'ont pu être atteints dans les études chez l'animal. Ces études n'ont pas mis en évidence d'effets délétères directs ou indirects sur la grossesse, le développement embryonnaire ou fœtal, l'accouchement ou le développement post-natal (voir rubrique 5.3). Les effets potentiels des altérations de la régulation de la neurokinine sur la reproduction ne sont pas connus. IVEMEND ne doit pas être utilisé au cours de la grossesse sauf en cas de nécessité absolue.

Allaitement

L'aprèpitant est excrété dans le lait des rates allaitantes après administration intraveineuse de fosaprèpitant et après administration orale d'aprèpitant. On ne sait pas si l'aprèpitant est excrété dans le lait maternel humain. Par conséquent, il n'est pas recommandé d'allaiter au cours d'un traitement par IVEMEND.

Fertilité

Les effets potentiels du fosaprèpitant et de l'aprèpitant sur la fertilité n'ont pas été pleinement définis car des niveaux d'exposition supérieurs à l'exposition chez l'homme n'ont pu être atteints dans les études chez l'animal. Ces études de fertilité n'ont pas mis en évidence d'effets délétères directs ou indirects sur la procréation, la fertilité, le développement embryonnaire/fœtal ou le nombre de spermatozoïdes et leur motilité (voir rubrique 5.3).

4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

IVEMEND peut avoir une influence mineure sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. Des étourdissements et une fatigue peuvent survenir après l'administration d'IVEMEND (voir rubrique 4.8).

4.8 Effets indésirables

Résumé du profil de sécurité

Dans les études cliniques, différentes formulations de fosaprèpitant ont été administrées à un total de 2 687 adultes dont 371 sujets sains et 2 084 patients, et 299 enfants et adolescents atteints de nausées et vomissements induits par une chimiothérapie (NVIC). Le fosaprèpitant étant transformé en aprèpitant, on s'attend à ce que les effets indésirables liés à l'aprèpitant se produisent avec le fosaprèpitant. Le profil de sécurité de l'aprèpitant a été évalué chez environ 6 500 adultes et 184 enfants et adolescents.

Aprèpitant oral

Les effets indésirables les plus fréquents, rapportés avec une incidence supérieure chez les adultes traités par l'aprèpitant comparés à ceux recevant un traitement standard dans le cadre d'une Chimiothérapie Hautement Emétisante (CHE), ont été : hoquet (4,6 % versus 2,9 %), élévation de l'alanine aminotransférase (ALAT) (2,8 % versus 1,1 %), dyspepsie (2,6 % versus 2,0 %), constipation (2,4 % versus 2,0 %), céphalées (2,0 % versus 1,8 %) et perte de l'appétit (2,0 % versus 0,5 %). L'effet indésirable le plus fréquent, rapporté avec une incidence supérieure chez les patients traités par l'aprèpitant comparés à ceux recevant un traitement standard dans le cadre d'une Chimiothérapie Moyennement Emétisante (CME), a été la fatigue (1,4 % versus 0,9 %).

Les effets indésirables les plus fréquents, rapportés avec une incidence supérieure chez les patients pédiatriques traités par l'aprèpitant comparés à ceux recevant un traitement de contrôle au cours de leur chimiothérapie anticancéreuse émétisante, ont été : hoquet (3,3 % versus 0,0 %) et bouffées vasomotrices (1,1 % versus 0,0 %).

Liste des effets indésirables présentée sous forme de tableau - aprèpitant

Les effets indésirables suivants ont été observés avec une incidence supérieure chez les adultes ou les patients pédiatriques traités par l'aprèpitant par voie orale comparés à ceux recevant un traitement standard d'après une analyse poolée des études cliniques réalisées avec des chimiothérapies hautement ou moyennement émétisantes (CHE ou CME), ou depuis la mise sur le marché.

Les catégories de fréquence mentionnées dans le tableau sont basées sur les études réalisées chez les adultes ; les fréquences observées lors des études pédiatriques ont été similaires ou inférieures, sauf mention dans le tableau. Certains effets indésirables moins fréquents dans la population adulte n'ont pas été observés lors des études pédiatriques.

Définition des fréquences : très fréquent ($\geq 1/10$) ; fréquent ($\geq 1/100$ à $< 1/10$) ; peu fréquent ($\geq 1/1\ 000$ à $< 1/100$) ; rare ($\geq 1/10\ 000$ à $< 1/1\ 000$) et très rare ($< 1/10\ 000$), fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Tableau 5 : Liste des effets indésirables présentée sous forme de tableau - aprépitant

Classes de systèmes d'organes	Effet indésirable	Fréquence
Infections et infestations	candidose, infection à staphylocoques	rare
Affections hématologiques et du système lymphatique	neutropénie fébrile, anémie	peu fréquent
Affections du système immunitaire	réactions d'hypersensibilité incluant réactions anaphylactiques	fréquence indéterminée
Troubles du métabolisme et de la nutrition	perte de l'appétit	fréquent
	polydipsie	rare
Affections psychiatriques	anxiété	peu fréquent
	désorientation, humeur euphorique	rare
Affections du système nerveux	céphalées	fréquent
	étourdissements, somnolence	peu fréquent
	troubles cognitifs, léthargie, dysgueusie	rare
Affections oculaires	conjonctivite	rare
Affections de l'oreille et du labyrinthe	acouphènes	rare
Affections cardiaques	palpitations	peu fréquent
	bradycardie, troubles cardiovasculaires	rare
Affections vasculaires	bouffées de chaleur/bouffées vasomotrices	peu fréquent
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	hoquet	fréquent
	douleur oro-pharyngée, éternuements, toux, écoulement rétro-nasal, irritation de la gorge	rare
Affections gastro-intestinales	constipation, dyspepsie	fréquent
	éructation, nausées*, vomissements*, reflux gastro-œsophagien, douleur abdominale, bouche sèche, flatulence	peu fréquent
	perforation d'ulcère duodéal, stomatite, distension abdominale, selles dures, colite neutropénique	rare
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	rash, acné	peu fréquent
	réaction de photosensibilité, hyperhydrose, séborrhée, lésions cutanées, rash pruritique, syndrome de Stevens-Johnson/syndrome de Lyell	rare
	prurit, urticaire	fréquence indéterminée
Affections musculo-squelettiques et systémiques	faiblesse musculaire, spasmes musculaires	rare
Affections du rein et des voies urinaires	dysurie	peu fréquent
	pollakiurie	rare

Classes de systèmes d'organes	Effet indésirable	Fréquence
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	fatigue	fréquent
	asthénie, malaise	peu fréquent
	œdème, gêne thoracique, modifications de la démarche	rare
Investigations	élévation des ALAT	fréquent
	élévation des ASAT, élévation des phosphatases alcalines sanguines	peu fréquent
	présence de globules rouges dans les urines, diminution du sodium sanguin, perte de poids, diminution du nombre de neutrophiles, présence de glucose dans les urines, augmentation de la diurèse	rare

* Les nausées et vomissements étaient des paramètres d'efficacité au cours des 5 premiers jours suivant la chimiothérapie et n'étaient rapportés comme effets indésirables qu'ensuite.

Description de certains effets indésirables

Les profils des effets indésirables observés chez les adultes lors de l'extension à des cycles multiples d'études dans le cadre de chimiothérapies hautement et moyennement émétisantes (CHE et CME), allant jusqu'à 6 cycles supplémentaires de chimiothérapie, ont été généralement similaires à ceux observés au cours du cycle 1.

Dans une étude clinique supplémentaire contrôlée versus comparateur actif, réalisée chez 1 169 patients adultes recevant de l'aprépitant et une chimiothérapie hautement émétisante (CHE), le profil des effets indésirables a été généralement similaire à celui observé au cours des autres études réalisées avec l'aprépitant dans le cadre de chimiothérapies hautement émétisantes (CHE).

Études non-NVIC

D'autres effets indésirables ont été rapportés chez des patients adultes traités par l'aprépitant pour des nausées et vomissements post-opératoires (NVPO) avec une incidence supérieure à celle observée chez les patients traités par l'ondansétron : douleur abdominale haute, bruits intestinaux anormaux, constipation*, dysarthrie, dyspnée, hypoesthésie, insomnie, myosis, nausées, troubles sensoriels, gêne stomacale, subilésus*, baisse de l'acuité visuelle, respiration sifflante.

* rapporté chez des patients prenant une plus forte dose d'aprépitant.

Fosaprépitant

Dans une étude clinique contrôlée versus comparateur actif, réalisée chez des patients adultes recevant une chimiothérapie hautement émétisante (CHE), la sécurité a été évaluée chez 1 143 patients traités par 150 mg de fosaprépitant pendant 1 jour comparés à 1 169 patients traités par l'aprépitant pendant 3 jours. De plus, dans un essai clinique contrôlé versus placebo, réalisé chez des patients adultes recevant une chimiothérapie moyennement émétisante (CME), la tolérance a été évaluée chez 504 patients traités par une dose unique d'IVEMEND 150 mg comparés à 497 patients traités par le traitement contrôlé.

La sécurité du schéma thérapeutique IV de 1 jour a été évaluée d'après une analyse poolée de 3 études cliniques contrôlées versus comparateur actif, menées chez 139 patients pédiatriques (âgés de 6 mois à 17 ans) recevant une chimiothérapie hautement ou moyennement émétisante et une dose unique d'IVEMEND égale ou supérieure à celle recommandée dans un traitement d'une journée.

La sécurité du schéma thérapeutique IV de 3 jours a été évaluée d'après une étude clinique simple bras menée chez 100 patients pédiatriques (âgés de 6 mois à 17 ans) recevant une chimiothérapie hautement ou moyennement émétisante et un schéma thérapeutique de 3 jours d'IVEMEND à la dose recommandée (voir rubrique 4.2). Le profil de sécurité du fosaprépitant IV en traitement de 3 jours chez les patients pédiatriques est similaire à celui du fosaprépitant en traitement de 1 jour.

Le profil de sécurité du fosaprépitant chez l'adulte et chez les patients pédiatriques a été généralement similaire à celui observé avec l'aprépitant.

Liste des effets indésirables présentée sous forme de tableau – fosaprépitant

Les effets indésirables suivants sont des effets rapportés chez les patients adultes recevant du fosaprépitant au cours des études cliniques ou depuis la mise sur le marché, et non rapportés avec l'aprépitant, comme décrit ci-dessus. Les catégories de fréquence mentionnées dans le tableau sont basées sur les études menées chez les adultes ; les fréquences observées lors des études pédiatriques étaient similaires ou inférieures. Certains effets indésirables fréquemment observés chez les adultes n'ont pas été observés lors des études pédiatriques. Des réactions au site de perfusion ont été rapportées avec l'utilisation d'IVEMEND (voir rubrique 4.4).

Définition des fréquences : très fréquent ($\geq 1/10$) ; fréquent ($\geq 1/100$ à $< 1/10$) ; peu fréquent ($\geq 1/1\ 000$ à $< 1/100$) ; rare ($\geq 1/10\ 000$ à $< 1/1\ 000$) et très rare ($< 1/10\ 000$), fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Tableau 6 : Liste des effets indésirables présentée sous forme de tableau – fosaprépitant

Classes de systèmes d'organes	Effet indésirable	Fréquence
Affections vasculaires	bouffées vasomotrices, thrombophlébite (principalement thrombophlébite au point de perfusion)	peu fréquent
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Erythème	peu fréquent
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	érythème au point de perfusion, douleur au point de perfusion, prurit au point de perfusion	peu fréquent
	induration au point de perfusion	rare
	réactions d'hypersensibilité immédiates incluant bouffées vasomotrices, érythème et dyspnée, réactions anaphylactiques / choc anaphylactique	fréquence indéterminée
Investigations	élévation de la pression artérielle	peu fréquent

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration – voir [Annexe V](#).

4.9 Surdosage

En cas de surdosage, le fosaprépitant doit être arrêté et des mesures générales symptomatiques ainsi qu'une surveillance clinique doivent être mises en œuvre. En raison de l'activité antiémétique de l'aprépitant, des vomissements induits par un autre médicament peuvent ne pas survenir.

L'aprépitant ne peut être éliminé par hémodialyse.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Groupe pharmacothérapeutique : Antiémétiques et antinauséux, Code ATC : A04AD12.

Le fosaprépitant est la prodrogue de l'aprépitant et est rapidement transformée en apnépitant lors de l'administration par voie intraveineuse (voir rubrique 5.2). Il n'a pas été pleinement établi que le fosaprépitant contribue à l'effet antiémétique global mais on ne peut écarter un rôle transitoire pendant

la phase initiale. L'aprépitant est un antagoniste sélectif à haute affinité pour les récepteurs de la substance P neurokinine 1 (NK₁) humaine. L'effet pharmacologique du fosaprépitant est attribué à l'aprépitant.

Traitement de 1 jour de fosaprépitant chez l'adulte

Chimiothérapie hautement émétisante (CHE)

Dans une étude clinique randomisée, en groupes parallèles et en double aveugle, contrôlée contre comparateur actif, IVEMEND 150 mg (N = 1 147) a été comparé à un traitement de 3 jours par l'aprépitant (N = 1 175) chez des patients adultes recevant une chimiothérapie hautement émétisante qui comportait du cisplatine (> 70 mg/m²). Le traitement par fosaprépitant consistait en 150 mg de fosaprépitant à J1 en association à 32 mg d'ondansétron IV à J1 et 12 mg de dexaméthasone à J1, 8 mg à J2 et 8 mg 2 fois par jour à J3 et J4. Le traitement par l'aprépitant consistait en 125 mg d'aprépitant à J1 et 80 mg/jour à J2 et J3 en association à 32 mg d'ondansétron IV à J1 et 12 mg de dexaméthasone à J1 et 8 mg par jour de J2 à J4. Les placebos de fosaprépitant, d'aprépitant et de dexaméthasone (le soir de J3 et J4) ont été utilisés pour maintenir l'insu (voir rubrique 4.2). Bien qu'une dose intraveineuse de 32 mg d'ondansétron ait été utilisée dans les études cliniques, celle-ci n'est plus la dose recommandée. Voir le Résumé des Caractéristiques du Produit de l'antagoniste 5-HT₃ choisi pour plus d'informations sur la posologie appropriée.

L'efficacité a été évaluée sur la base du critère composite suivant : réponse complète dans les phases totale et retardée et absence de vomissements dans la phase totale. IVEMEND 150 mg s'est montré non-inférieur au traitement de 3 jours par l'aprépitant. Un résumé des critères principal et secondaire est donné dans le tableau 7.

Tableau 7 : Dans le cadre d'une chimiothérapie hautement émétisante, pourcentage de patients adultes répondeurs par groupe et phase de traitement – Cycle 1

CRITERES*	Fosaprépitant (N = 1 106)** %	Aprépitant (N = 1 134)** %	Différences† (IC 95 %)
Réponse complète‡			
Total§	71,9	72,3	-0,4 (-4,1 ; 3,3)
Phase retardée§§	74,3	74,2	0,1 (-3,5 ; 3,7)
Pas de vomissements			
Total§	72,9	74,6	-1,7 (-5,3 ; 2,0)

* Le critère principal est indiqué en gras

** N : nombre de patients adultes inclus dans l'analyse primaire de réponse complète

† Les différences et intervalles de confiance (IC) ont été calculés en utilisant la méthode proposée par Miettinen et Nurminen et ajustés en fonction du sexe

‡ Réponse complète = pas de vomissements et pas d'utilisation d'un traitement de secours

§ Total = 0 à 120 heures après initiation de la chimiothérapie par cisplatine

§§ Phase retardée = 25 à 120 heures après initiation de la chimiothérapie par cisplatine

Chimiothérapie moyennement émétisante (CME)

Dans une étude clinique randomisée, en groupes parallèles et en double aveugle, contrôlée versus placebo, IVEMEND 150 mg (N = 502) en association à l'ondansétron et à la dexaméthasone a été comparé à l'ondansétron et la dexaméthasone seules (traitement contrôle) (N = 498) chez des patients adultes recevant une chimiothérapie moyennement émétisante. Le traitement par fosaprépitant consistait en 150 mg de fosaprépitant à J1 en association à 2 administrations d'une dose de 8 mg d'ondansétron par voie orale et à 12 mg de dexaméthasone par voie orale. À J2 et J3 les patients du groupe fosaprépitant ont reçu un placebo d'ondansétron toutes les 12 heures. Le traitement contrôle consistait en un placebo de fosaprépitant 150 mg par voie IV à J1 en association à 2 administrations d'une dose de 8 mg d'ondansétron par voie orale et à 20 mg de dexaméthasone par voie orale. Les patients du groupe contrôle ont reçu 8 mg d'ondansétron par voie orale toutes les 12 heures à J2 et J3. Les placebos de fosaprépitant et de dexaméthasone (à J1) ont été utilisés pour maintenir l'aveugle.

L'efficacité de fosaprépitant a été évaluée sur la base des critères d'évaluation primaire et secondaire listés dans le tableau 8. Le fosaprépitant s'est montré supérieur au traitement contrôle en terme de réponse complète : phases retardée et totale.

Tableau 8 : Pourcentage de patients adultes répondeurs par groupe et phase de traitement, recevant une chimiothérapie moyennement émétisante

CRITERES*	Traitement par fosaprépitant (n =502)** %	Traitement contrôle (n =498)** %	Valeur de p
Réponse complète†			
Phase retardée‡	78,9	68,5	<0,001
Réponse complète†			
Total§	77,1	66,9	<0,001
Phase aiguë§§	93,2	91	0,184

* Le critère principal est indiqué en gras.

** n : nombre de patients adultes inclus dans la population en intention de traiter.

† Réponse complète = pas de vomissements et pas d'utilisation d'un traitement de secours.

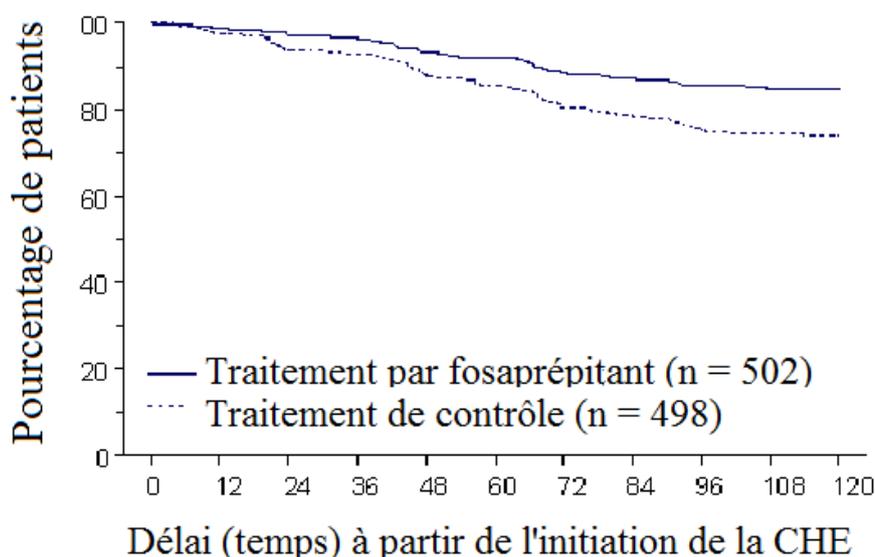
‡ Phase retardée = 25 à 120 heures après initiation de la chimiothérapie.

§ Total = 0 à 120 heures après initiation de la chimiothérapie.

§§ Phase aiguë = 0 à 24 heures après initiation de la chimiothérapie.

Le délai estimé jusqu'au premier vomissement est donné par la courbe de Kaplan-Meier sur la Figure 1.

Figure 1 : Pourcentage de patients adultes recevant une chimiothérapie moyennement émétisante et ne présentant pas de vomissements



Population pédiatrique

Dans 3 études cliniques en ouvert, contrôlées versus comparateur actif, des patients pédiatriques âgés de 6 mois à 17 ans ont reçu une chimiothérapie hautement ou moyennement émétisante et une dose unique de fosaprépitant égale ou supérieure à celle recommandée dans le traitement d'1 jour (139 patients) ou dans le traitement de 3 jours (199 patients), en association avec l'ondansétron, avec ou sans dexaméthasone.

Patients pédiatriques ayant reçu un traitement de 1 jour de fosaprépitant

L'efficacité d'un traitement de 1 jour de fosaprépitant chez les patients pédiatriques a été extrapolée à partir de celle démontrée chez les adultes recevant un traitement de 1 jour de fosaprépitant tel que décrit dans la sous-rubrique « Traitement de 1 jour de fosaprépitant chez l'adulte ».

Il est attendu que l'efficacité d'un traitement de 1 jour de fosaprépitant chez les patients pédiatriques soit similaire à celle d'un traitement de 1 jour de fosaprépitant chez l'adulte.

Patients pédiatriques recevant un traitement de 3 jours de fosaprépitant

L'efficacité d'un traitement de 3 jours de fosaprépitant chez les patients pédiatriques a été basée sur celle démontrée chez les patients pédiatriques recevant un traitement de 3 jours d'aprépitant par voie orale.

Il est attendu que l'efficacité d'un traitement de 3 jours de fosaprépitant chez les patients pédiatriques soit similaire à celle d'un traitement de 3 jours d'aprépitant par voie orale. Voir le Résumé des Caractéristiques du Produit d'EMEND gélules et d'EMEND poudre pour suspension buvable pour une information clinique complète concernant les études menées avec l'aprépitant par voie orale.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Le fosaprépitant, prodrogue de l'aprépitant, est rapidement transformé en aprépitant lorsqu'il est administré par voie intraveineuse. Les concentrations plasmatiques de fosaprépitant se situent en dessous des niveaux quantifiables dans les 30 minutes après la fin de la perfusion.

Aprépitant après administration de fosaprépitant

Après administration intraveineuse en perfusion de 20 minutes d'une dose unique de 150 mg de fosaprépitant chez des volontaires sains adultes, l'ASC_{0-∞} moyenne de l'aprépitant était de 35,0 µg•h/mL et la concentration maximale moyenne était de 4,01 µg/mL.

Distribution

L'aprépitant se lie fortement aux protéines, avec une moyenne de 97 %. La moyenne géométrique du volume de distribution de l'aprépitant à l'état d'équilibre (V_{dss}) estimée à partir d'une dose unique intraveineuse de 150 mg de fosaprépitant est d'environ 82 litres chez l'homme.

Biotransformation

Le fosaprépitant a été rapidement transformé en aprépitant lors d'incubations *in vitro* avec des préparations de foies humains. En outre, le fosaprépitant a subi une transformation rapide et pratiquement complète en aprépitant dans des préparations S9 d'autres tissus humains, y compris le rein, le poumon et l'iléon. Il semble donc que la transformation du fosaprépitant en aprépitant puisse également se produire dans de multiples tissus. Chez l'homme, le fosaprépitant administré par voie intraveineuse a été rapidement transformé en aprépitant dans les 30 minutes qui ont suivi la fin de la perfusion.

L'aprépitant subit un métabolisme important. Chez le jeune adulte sain, l'aprépitant représente environ 19 % de la radioactivité mesurée au niveau du plasma durant les 72 heures qui suivent l'administration d'une dose intraveineuse unique de 100 mg de fosaprépitant marqué au [¹⁴C], une prodrogue de l'aprépitant, ce qui indique une présence substantielle de métabolites au niveau du plasma.

Douze métabolites de l'aprépitant ont été identifiés dans le plasma humain. Le métabolisme de l'aprépitant intervient largement via l'oxydation au niveau du cycle de la morpholine et de ses chaînes latérales, les métabolites qui en résultent n'étant que faiblement actifs. Les études réalisées *in vitro* sur des microsomes hépatiques humains indiquent que l'aprépitant est tout d'abord métabolisé au niveau du CYP3A4, et potentiellement dans une moindre proportion par les CYP1A2 et CYP2C19.

Tous les métabolites observés dans l'urine, les fèces et le plasma après l'administration d'une dose intraveineuse de 100 mg de fosaprépitant marqué au [¹⁴C] ont également été observés après l'administration d'une dose orale d'aprépitant marqué au [¹⁴C]. Lors de la transformation de 245,3 mg

de fosaprépitant diméglumine (équivalent à 150 mg de fosaprépitant) en aprépitant, 23,9 mg d'acide phosphorique et 95,3 mg de méglumine sont libérés du fosaprépitant.

Elimination

L'aprépitant n'est pas excrété sous forme inchangée dans les urines. Les métabolites sont excrétés dans les urines et, par voie biliaire, dans les fèces. Après administration à des sujets sains d'une dose intraveineuse unique de 100 mg de fosaprépitant marqué au [¹⁴C], 57 % de la radioactivité ont été récupérés dans les urines et 45 % dans les fèces.

La pharmacocinétique de l'aprépitant est non linéaire sur l'éventail des doses cliniques. La demi-vie terminale de l'aprépitant après administration intraveineuse d'une dose de 150 mg de fosaprépitant était d'environ 11 heures. La moyenne géométrique de la clairance plasmatique de l'aprépitant après une dose intraveineuse de 150 mg de fosaprépitant était d'environ 73 mL/mn.

Pharmacocinétique chez des populations particulières

Insuffisance hépatique : Le fosaprépitant est métabolisé dans différents tissus extra-hépatiques ; par conséquent, l'insuffisance hépatique ne devrait pas modifier la conversion du fosaprépitant en aprépitant. Une insuffisance hépatique légère (classe A de Child-Pugh) n'affecte pas la pharmacocinétique de l'aprépitant de façon cliniquement significative. Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients en insuffisance hépatique légère. On ne peut pas tirer de conclusions concernant l'influence d'une insuffisance hépatique modérée (classe B de Child-Pugh) sur la pharmacocinétique de l'aprépitant à partir des données disponibles. On ne dispose d'aucune donnée clinique ni pharmacocinétique des patients en insuffisance hépatique sévère (classe C de Child-Pugh).

Insuffisance rénale : Une dose unique de 240 mg d'aprépitant oral a été administrée à des patients en insuffisance rénale sévère (ClCr < 30 mL/min) et à des patients atteints de néphropathie à un stade terminal nécessitant une hémodialyse.

Chez les patients en insuffisance rénale sévère, l'ASC_{0-∞} de l'aprépitant total (lié ou non aux protéines) a diminué de 21 % et la C_{max} a diminué de 32 % comparées à des sujets sains. Chez les patients atteints de néphropathie à un stade terminal et sous hémodialyse, l'ASC_{0-∞} de l'aprépitant total a diminué de 42 % et la C_{max} a diminué de 32 %. En raison d'une baisse modeste de la liaison protéique de l'aprépitant chez les patients atteints de néphropathie, l'ASC de l'aprépitant non lié et pharmacologiquement actif n'est pas affectée de façon significative chez les patients insuffisants rénaux comparés aux sujets sains. Une hémodialyse réalisée entre 4 et 48 heures après la prise n'a eu aucun effet significatif sur la pharmacocinétique de l'aprépitant ; moins de 0,2 % de la dose a été récupéré au niveau du dialysat.

Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients en insuffisance rénale ni chez les patients atteints d'une néphropathie à un stade terminal sous hémodialyse.

Population pédiatrique : Dans le cadre d'un schéma thérapeutique de 3 jours IV/IV/IV, le tableau 9 indique la médiane simulée de l'ASC_{0-24h} de l'aprépitant avec les pics médians de concentrations plasmatiques (C_{max}) à J1 et les concentrations médianes à l'issue de J1, J2 et J3 chez les patients pédiatriques (âgés de 6 mois à 17 ans).

Tableau 9 : Paramètres pharmacocinétiques de l'aprépitant dans un traitement de 3 jours par le fosaprépitant IV chez les patients pédiatriques

Population	Dose 3 jours IV/IV/IV	ASC _{0-24 h} (ng*h/mL)	C _{max} (ng/mL)	C ₂₄ (ng/mL)	C ₄₈ (ng/mL)	C ₇₂ (ng/mL)
12 – 17 ans	115 mg, 80 mg, 80 mg	21 172	2 475	454	424	417
6 – < 12 ans		25 901	2 719	518	438	418

2 – < 6 ans	3 mg/kg, 2 mg/kg, 2 mg/kg	20 568	2 335	336	248	232
6 mois – < 2 ans		16 979	1 916	256	179	167

Dans le cadre d'un traitement de 1 jour par fosaprépitant IV, le tableau 10 indique la médiane simulée de l'ASC_{0-24h} de l'aprépitant avec les pics médians de concentrations plasmatiques (C_{max}) à J1 et les concentrations médianes à l'issue de J1, J2 et J3 chez les patients pédiatriques (âgés de 6 mois à < 12 ans) et une ASC_{0-24h} moyenne observée avec des pics médians de concentrations plasmatiques (C_{max}) à J1 et des concentrations moyennes à l'issue de J1, J2 et J3 chez les patients pédiatriques (âgés de 12 à 17 ans).

Tableau 10 : Paramètres pharmacocinétiques de l'aprépitant dans un traitement de 1 jour par le fosaprépitant IV chez les patients pédiatriques

Population	Dose IV 1 jour	AUC _{0-24 h} (ng*h/mL)	C _{max} (ng/mL)	C ₂₄ (ng/mL)	C ₄₈ (ng/mL)	C ₇₂ (ng/mL)
12 – 17 ans	150 mg	30 400	3 500	735	NR	NR
6 – < 12 ans	4 mg/kg	35 766	3 637	746	227	69,2
2 – < 6 ans		28 655	3 150	494	108	23,5
6 mois – < 2 ans	5 mg/kg	30 484	3 191	522	112	24,4

NR = Non rapportée

Une analyse pharmacocinétique de population de l'aprépitant chez des patients pédiatriques (âgés de 6 mois à 17 ans) suggère que le genre et l'origine ethnique n'ont pas d'effet cliniquement significatif sur la pharmacocinétique de l'aprépitant.

Relation effet/dose

A l'aide d'un traceur hautement spécifique du récepteur de la NK₁, des études par tomographie par émission de positrons (TEP) menées auprès de jeunes hommes sains recevant une dose unique de 150 mg de fosaprépitant par voie intraveineuse (N = 8) ont mis en évidence un taux d'occupation des récepteurs de la NK₁ au niveau du cerveau ≥ 100 % à T_{max} et 24 heures, ≥ 97 % à 48 heures et entre 41 % et 75 % à 120 heures après l'administration. Dans cette étude, le taux d'occupation des récepteurs de la NK₁ au niveau du cerveau est bien corrélé avec les concentrations plasmatiques de l'aprépitant.

5.3 Données de sécurité préclinique

Les données précliniques obtenues avec l'administration intraveineuse de fosaprépitant et l'administration orale d'aprépitant ne révèlent aucun risque particulier pour l'Homme, sur la base des études conventionnelles de toxicité en administration unique et répétée, de génotoxicité (y compris les tests *in vitro*), et de toxicité sur la reproduction et le développement.

Le potentiel cancérigène chez les rongeurs n'a été étudié qu'avec l'aprépitant administré par voie orale. Toutefois, il convient de noter que les études de toxicité effectuées chez les rongeurs, lapin et singe, incluant les études de toxicité sur la fonction de reproduction, sont limitées puisque l'exposition systémique au fosaprépitant et à l'aprépitant a été comparable voire inférieure à l'exposition chez l'Homme adulte à des doses thérapeutiques. Dans les études pharmacologiques de sécurité et de toxicité en doses multiples réalisées chez le chien, les valeurs de la C_{max} du fosaprépitant et de l'ASC de l'aprépitant ont été respectivement 3 à 40 fois plus élevées que les valeurs en clinique.

Dans une étude de toxicité chez des chiens juvéniles traités par le fosaprépitant entre le 14^{ème} et le 42^{ème} jour après la naissance, une diminution du poids des testicules et de la taille des cellules de Leydig a été observée chez les mâles à la dose de 6 mg/kg/jour, et une augmentation du poids de l'utérus, une hypertrophie de l'utérus et du col de l'utérus, ainsi qu'un œdème des tissus vaginaux ont été observés chez les femelles à partir de la dose de 4 mg/kg/jour. Dans une étude de toxicité juvénile chez des rats traités par l'aprépitant entre le 10^{ème} et le 63^{ème} jour après la naissance, il a été observé une ouverture vaginale prématurée chez les femelles à partir la dose de 250 mg/kg deux fois par jour et une séparation retardée du prépuce chez les mâles à partir de la dose de 10 mg/kg deux fois par jour. Aucun effet lié au traitement sur l'accouplement, la fertilité ou la survie embryonnaire/fœtale, ni aucune modification pathologique des organes reproducteurs n'a été observé. Il n'y avait pas de marge de sécurité pour une exposition clinique pertinente à l'aprépitant. Pour un traitement à court terme, la pertinence clinique de ces observations est considérée comme peu probable.

Chez des animaux de laboratoire, le fosaprépitant en formulations non commerciales a provoqué une toxicité vasculaire et une hémolyse à des concentrations inférieures à 1 mg/mL et supérieures, selon la formulation utilisée. Des cas d'hémolyse ont également été mis en évidence dans des cellules sanguines humaines lavées avec des formulations non commerciales utilisées à des concentrations de fosaprépitant de 2,3 mg/mL et supérieures, bien que les tests réalisés sur le sang humain total soient négatifs. Avec la formulation commerciale à des concentrations de fosaprépitant allant jusqu'à 1 mg/mL, aucune hémolyse n'a été observée sur le sang total et les érythrocytes humains lavés.

Chez le lapin, le fosaprépitant a provoqué une inflammation locale aiguë et transitoire après administration paraveineuse, sous-cutanée et intramusculaire. A la fin de la période de suivi (8 jours après administration), une légère inflammation locale subaiguë a été constatée après administration paraveineuse et intramusculaire et, en plus, une dégénérescence/nécrose partielle modérée du muscle avec régénération musculaire, après administration intramusculaire.

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Edétate disodique (E386)
Polysorbate 80 (E433)
Lactose anhydre
Hydroxyde de sodium (E524) (pour l'ajustement du pH) et/ou
Acide chlorhydrique dilué (E507) (pour l'ajustement du pH).

6.2 Incompatibilités

IVEMEND est incompatible avec des solutions contenant des cations divalents (par exemple, Ca²⁺, Mg²⁺) dont les solutions de Hartman et de Ringer Lactate. Ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments à l'exception de ceux mentionnés en rubrique 6.6.

6.3 Durée de conservation

2 ans.

Après reconstitution et dilution, la stabilité chimique et physique en cours d'utilisation a été démontrée pendant 24 heures à 25°C.

D'un point de vue microbiologique, le médicament doit être utilisé immédiatement. S'il n'est pas utilisé immédiatement, la durée et les conditions de conservation sont sous la responsabilité de l'utilisateur et ne seront normalement pas supérieures à 24 heures entre 2 et 8°C.

6.4 Précautions particulières de conservation

A conserver au réfrigérateur (entre 2°C et 8°C).

Pour les conditions de conservation après reconstitution et dilution du médicament, voir rubrique 6.3.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Flacon de 10 mL en verre transparent de type I, muni d'un bouchon en caoutchouc chlorobutyle ou bromobutyle et d'un opercule en aluminium avec capuchon de type « flip-off » en plastique gris.

Taille des conditionnements : 1 ou 10 flacons.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination et de manipulation

IVEMEND doit être reconstitué puis dilué avant administration.

Préparation d'IVEMEND 150 mg pour administration intraveineuse :

1. Injecter 5 mL de solution de chlorure de sodium à 9 mg/mL (0,9 %) pour injection dans le flacon. S'assurer que la solution de chlorure de sodium à 9 mg/mL (0,9 %) pour injection est versée dans le flacon le long de la paroi de celui-ci, afin de prévenir la formation de mousse. Agiter légèrement le flacon. Eviter de le secouer et de projeter la solution de chlorure de sodium à 9 mg/mL (0,9 %) pour injection dans le flacon.
2. Préparer une poche pour perfusion remplie de **145 mL** de solution de chlorure de sodium à 9 mg/mL (0,9 %) pour injection (par exemple en retirant 105 mL de solution de chlorure de sodium à 9 mg/mL (0,9 %) pour injection d'une poche pour perfusion de 250 mL de solution de chlorure de sodium à 9 mg/mL (0,9 %) pour injection).
3. Retirer le volume total du flacon et le transférer dans une poche pour perfusion contenant 145 mL de solution de chlorure de sodium à 9 mg/mL (0,9 %) pour injection **pour donner un volume total de 150 mL et une concentration finale de 1 mg/mL**. Inverser doucement la poche 2 ou 3 fois.
4. Déterminer le volume de la poche de perfusion préparée à administrer en se basant sur la dose recommandée (voir rubrique 4.2).

Adultes

La totalité du volume de la poche de perfusion préparée (150 mL) doit être administrée.

Enfants

Chez les patients âgés de 12 ans et plus, le volume à administrer est calculé comme suit :

- le volume à administrer (mL) est égal à la dose recommandée (mg)

Chez les patients âgés de 6 mois à moins de 12 ans, le volume à administrer est calculé comme suit :

- volume à administrer (mL) = dose recommandée (mg/kg) x poids (kg)
 - **Note : Ne pas dépasser les doses maximales (voir rubrique 4.2).**

5. Si nécessaire, pour des volumes de moins de 150 mL, le volume calculé peut être transféré dans une poche de taille appropriée ou une seringue avant administration par perfusion.

La solution reconstituée a le même aspect que le solvant.

Le médicament reconstitué et dilué doit être examiné visuellement avant l'administration afin de rechercher la présence de particules ou une coloration anormale.

Jeter toute solution restante et tout déchet. Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

Le médicament ne doit pas être reconstitué, ni mélangé avec des solutions pour lesquelles la compatibilité physique et chimique n'a pas été établie (voir rubrique 6.2).

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Merck Sharp & Dohme B.V.
Waarderweg 39
2031 BN Haarlem
Pays-Bas

8. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/07/437/003
EU/1/07/437/004

9. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

Date de première autorisation : 11 janvier 2008
Date du dernier renouvellement : 12 Novembre 2012

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <http://www.ema.europa.eu>.

ANNEXE II

- A. FABRICANT(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBÉRATION DES LOTS**
- B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION**
- C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**
- D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT**

A. FABRICANT(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBÉRATION DES LOTS

Nom et adresse du (des) fabricant(s) responsable(s) de la libération des lots

Merck Sharp & Dohme B.V.
Waarderweg 39
2031 BN Haarlem
Pays-Bas

B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION

Médicament soumis à prescription médicale.

C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

- **Rapports périodiques actualisés de sécurité (PSURs)**

Les exigences relatives à la soumission des PSURs pour ce médicament sont définies dans la liste des dates de référence pour l'Union (liste EURD) prévue à l'article 107 quater, paragraphe 7, de la directive 2001/83/CE et ses actualisations publiées sur le portail web européen des médicaments.

D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT

- **Plan de gestion des risques (PGR)**

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché réalise les activités de pharmacovigilance et interventions requises décrites dans le PGR adopté et présenté dans le Module 1.8.2 de l'autorisation de mise sur le marché, ainsi que toutes actualisations ultérieures adoptées du PGR.

De plus, un PGR actualisé doit être soumis :

- à la demande de l'Agence européenne des médicaments ;
- dès lors que le système de gestion des risques est modifié, notamment en cas de réception de nouvelles informations pouvant entraîner un changement significatif du profil bénéfice/risque, ou lorsqu'une étape importante (pharmacovigilance ou réduction du risque) est franchie.

ANNEXE III
ÉTIQUETAGE ET NOTICE

A. ÉTIQUETAGE

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR**ÉTUI 150 mg****1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

IVEMEND 150 mg poudre pour solution pour perfusion
fosaprépitant

2. COMPOSITION EN PRINCIPE(S) ACTIF(S)

Chaque flacon contient du fosaprépitant diméglumine équivalent à 150 mg de fosaprépitant et correspondant à 130,5 mg d'aprépitant. Après reconstitution et dilution, 1 mL de solution contient 1 mg de fosaprépitant (1 mg/mL).

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Edétate disodique, polysorbate 80, lactose anhydre, NAOH et/ou HCl dilué (pour ajustement du pH).
Voir la notice pour plus d'informations.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

poudre pour solution pour perfusion
1 flacon
10 flacons

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Pour usage unique seulement.
Administration d'aprépitant par voie orale non requise
Lire la notice avant utilisation.
Voie intraveineuse.

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE**8. DATE DE PÉREMPTION**

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

A conserver au réfrigérateur.

Après reconstitution et dilution : 24 heures à 25°C.

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Merck Sharp & Dohme B.V.
Waarderweg 39
2031 BN Haarlem
Pays-Bas

12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/07/437/003 (1 x 1 flacon)
EU/1/07/437/004 (1 x 10 flacons)

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATION EN BRAILLE

IVEMEND 150 mg

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D

code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC
SN
NN

MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PETITS CONDITIONNEMENTS

ÉTIQUETTE DU FLACON 150 mg

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

IVEMEND 150 mg poudre pour solution pour perfusion
fosaprépitan
Voie intraveineuse

2. MODE D'ADMINISTRATION

3. DATE DE PÉREMPTION

EXP

4. NUMÉRO DE LOT

Lot

5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITÉ

6. AUTRES

B. NOTICE

Notice : information de l'utilisateur

IVEMEND 150 mg poudre pour solution pour perfusion fosaprépitant

Veillez lire attentivement cette notice avant d'utiliser ce médicament car elle contient des informations importantes pour vous.

- Gardez cette notice. Vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, interrogez votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmière.
- Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmière. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Voir rubrique 4.

Que contient cette notice ? :

1. Qu'est-ce qu'IVEMEND et dans quel cas est-il utilisé
2. Quelles sont les informations à connaître avant d'utiliser IVEMEND
3. Comment utiliser IVEMEND
4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?
5. Comment conserver IVEMEND
6. Contenu de l'emballage et autres informations

1. Qu'est-ce qu'IVEMEND et dans quel cas est-il utilisé

La substance active contenue dans IVEMEND est le fosaprépitant, qui est transformé en aprépitant dans votre corps. Il appartient à un groupe de médicaments appelés « antagonistes des récepteurs de la neurokinine 1 (NK₁) ». Le cerveau possède une zone spécifique qui contrôle les nausées et vomissements. IVEMEND agit en bloquant les signaux vers cette zone, réduisant ainsi les nausées et vomissements. IVEMEND est utilisé chez les adultes, les adolescents et les enfants âgés de 6 mois ou plus **en association avec d'autres médicaments** pour prévenir les nausées et vomissements causés par une chimiothérapie (traitement du cancer) qui entraîne des nausées et vomissements importants ou modérés.

2. Quelles sont les informations à connaître avant d'utiliser IVEMEND

N'utilisez jamais IVEMEND

- si vous êtes allergique au fosaprépitant, à l'aprépitant, ou au polysorbate 80 ou à l'un des autres composants de ce médicament (mentionnés dans la rubrique 6).
- avec des médicaments contenant du pimozide (utilisé pour traiter les maladies psychiatriques), de la terféndine et de l'astémizole (utilisés pour le rhume des foins et d'autres maladies allergiques), du cisapride (utilisé pour traiter des problèmes digestifs). Informez votre médecin si vous prenez ces médicaments car le traitement doit être modifié avant de commencer à utiliser IVEMEND.

Avertissements et précautions

Adressez-vous à votre médecin, à votre pharmacien ou à votre infirmière avant d'utiliser IVEMEND.

Avant de débiter le traitement par ce médicament, informez votre médecin si vous avez une maladie du foie car le foie est important pour dégrader le médicament dans le corps. C'est pourquoi votre médecin peut avoir à surveiller l'état de votre foie.

Enfants et adolescents

Ne donnez pas IVEMEND aux enfants âgés de moins de 6 mois ou qui pèsent moins de 6 kg, car IVEMEND n'a pas été étudié dans cette population.

Autres médicaments et IVEMEND

IVEMEND peut interférer avec d'autres médicaments, aussi bien pendant le traitement qu'après sa prise. Certains médicaments ne doivent pas être pris avec IVEMEND (tels que pimozone, terfénaire, astémizole et cisapride) ou nécessitent un ajustement de leur posologie (voir également « N'utilisez jamais IVEMEND »).

La prise simultanée d'IVEMEND et d'autres médicaments, y compris ceux listés ci-dessous, peut avoir une influence sur les effets d'IVEMEND ou d'autres médicaments. Informez votre médecin ou votre pharmacien si vous prenez l'un des médicaments suivants :

- les contraceptifs, pouvant inclure les pilules, les patchs cutanés, les implants et certains dispositifs intra-utérins (DIU) qui libèrent des hormones, peuvent ne pas fonctionner correctement lorsqu'ils sont utilisés avec IVEMEND. Une méthode de contraception non hormonale alternative ou complémentaire doit être utilisée pendant le traitement par IVEMEND et jusqu'à 2 mois après la prise d'IVEMEND,
- la ciclosporine, le tacrolimus, le sirolimus, l'évérolimus (immunosuppresseurs),
- l'alfentanil, le fentanyl (utilisés pour traiter la douleur),
- la quinidine (utilisée pour traiter le battement irrégulier du cœur),
- l'irinotécan, l'étoposide, la vinorelbine, l'ifosfamide (médicaments utilisés pour traiter le cancer),
- les médicaments contenant des alcaloïdes dérivés de l'ergot de seigle, tels que l'ergotamine et la diergotamine (utilisés pour le traitement des migraines),
- la warfarine, l'acénocoumarol (fluidifiants du sang ; des examens sanguins peuvent être nécessaires),
- la rifampicine, la clarithromycine, la télichromycine (antibiotiques utilisés pour traiter les infections),
- la phénytoïne (un médicament utilisé pour traiter les convulsions),
- la carbamazépine (utilisée pour traiter la dépression et l'épilepsie),
- le midazolam, le triazolam, le phénobarbital (médicaments utilisés pour calmer ou pour aider à dormir),
- le millepertuis (une préparation à base de plantes utilisée pour traiter la dépression),
- les inhibiteurs de protéase (utilisés pour traiter les infections VIH),
- le kétoconazole sauf en shampoing (utilisé pour traiter le syndrome de Cushing - lorsque le corps produit un excès de cortisol),
- l'itraconazole, le voriconazole, le posaconazole (antifongiques),
- la néfazodone (utilisée pour traiter la dépression),
- le diltiazem (un médicament utilisé pour le traitement de l'hypertension artérielle),
- les corticoïdes (tels que la dexaméthasone),
- les anxiolytiques (tels que l'alprazolam),
- le tolbutamide (un médicament utilisé pour traiter le diabète).

Informez votre médecin si vous prenez, avez récemment pris ou pourriez prendre tout autre médicament ou des médicaments à base de plantes.

Grossesse et allaitement

Ce médicament ne doit pas être utilisé pendant la grossesse sauf en cas de nécessité établie. Si vous êtes enceinte ou que vous allaitez, si vous pensez être enceinte ou planifiez une grossesse, demandez conseil à votre médecin avant de recevoir ce médicament.

Pour toute information concernant les contraceptifs, voir « Autres médicaments et IVEMEND ».

On ne sait pas si IVEMEND est excrété dans le lait maternel ; par conséquent, l'allaitement n'est pas recommandé pendant le traitement par ce médicament. Il est important d'informer votre médecin si vous allaitez ou souhaitez allaiter, avant de recevoir ce médicament.

Conduite de véhicules et utilisation de machines

Il est à noter que des étourdissements et une somnolence peuvent survenir chez certains sujets après l'utilisation d'IVEMEND. Si vous ressentez des étourdissements ou une somnolence, évitez de conduire ou d'utiliser des machines après l'utilisation de ce médicament (Voir « Effets indésirables éventuels »).

IVEMEND contient du sodium

Ce médicament contient moins de 1 mmol (23 mg) de sodium par dose, c'est-à-dire qu'il est essentiellement « sans sodium ».

3. Comment utiliser IVEMEND

Chez les adultes (âgés de 18 ans et plus), la dose recommandée d'IVEMEND est de 150 mg de fosaprépitant le 1^{er} jour (jour de la chimiothérapie).

Chez les enfants et les adolescents (âgés de 6 mois à 17 ans), la dose recommandée d'IVEMEND est basée sur l'âge et le poids du patient. Selon la chimiothérapie, il y a deux façons de prendre IVEMEND :

IVEMEND est donné uniquement le jour 1 (chimiothérapie d'un jour)

IVEMEND est donné les jours 1, 2 et 3 (chimiothérapie d'un ou plusieurs jours)

- des formulations orales d'aprépitant peuvent être prescrites les jours 2 et 3 à la place d'IVEMEND.

La poudre est reconstituée et diluée avant utilisation. La solution pour perfusion vous est administrée par un professionnel de santé, tel que médecin ou infirmière, sous forme de perfusion intraveineuse (goutte-à-goutte), environ 30 minutes avant le début de la chimiothérapie chez les adultes ou 60 – 90 minutes avant le début de la chimiothérapie chez les enfants et les adolescents. Votre médecin vous demandera de prendre d'autres médicaments y compris un corticostéroïde (comme la dexaméthasone) et un « antagoniste 5-HT₃ » (tel que l'ondansétron) pour la prévention des nausées et vomissements. Vérifiez auprès de votre médecin ou de votre pharmacien en cas de doute.

4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?

Comme tous les médicaments, ce médicament peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde.

Arrêtez de prendre IVEMEND et consultez immédiatement un médecin si vous constatez un des effets indésirables suivants, pouvant être grave, et pour lequel vous pouvez avoir besoin d'un traitement médical en urgence :

- urticaire, éruption cutanée, démangeaisons, difficultés à respirer ou à avaler, ou diminution importante de la pression artérielle (fréquence indéterminée, ne pouvant être estimée sur la base des données disponibles) : ce sont des signes d'une réaction allergique grave.
- réactions au niveau ou près du site de perfusion. La plupart des réactions sévères au site de perfusion se sont produites avec certains médicaments utilisés en chimiothérapie qui peuvent provoquer des brûlures ou des cloques sur votre peau (vésicant). Les effets indésirables comprenaient douleur, gonflement et rougeur. Une mort du tissu cutané (nécrose) s'est produite chez certaines personnes recevant ce type de médicaments dans le cadre de leur chimiothérapie.

D'autres effets indésirables ont été rapportés et sont mentionnés ci-dessous.

Les effets indésirables fréquents (pouvant affecter jusqu'à 1 personne sur 10) sont :

- constipation, indigestion,
- maux de tête,
- fatigue,
- perte de l'appétit,
- hoquet,

- augmentation de la quantité d'enzymes hépatiques dans votre sang.

Les effets indésirables peu fréquents (pouvant affecter jusqu'à 1 personne sur 100) sont :

- étourdissements, somnolence,
- acné, éruption cutanée,
- anxiété,
- éructation, nausées, vomissements, brûlures gastriques, douleurs d'estomac, bouche sèche, flatulences,
- mictions douloureuses ou avec sensation de brûlures plus fréquentes,
- faiblesse, sensation générale d'inconfort,
- rougeurs de la face/de la peau, bouffées de chaleur,
- battements du cœur rapides ou irréguliers, élévation de la tension artérielle,
- fièvre avec risque accru d'infection, diminution du nombre de globules rouges dans le sang,
- douleur au point de perfusion, rougeur au point de perfusion, démangeaisons au point de perfusion, inflammation de la veine au point de perfusion.

Les effets indésirables rares (pouvant affecter jusqu'à 1 personne sur 1 000) sont :

- difficulté à penser, manque d'énergie, altération du goût,
- sensibilité de la peau au soleil, transpiration excessive, peau grasse, lésions cutanées, éruption cutanée avec démangeaisons, syndrome de Stevens-Johnson/syndrome de Lyell (rare réaction sévère de la peau),
- euphorie (sentiment de joie intense), désorientation,
- infection bactérienne, infection fongique,
- constipation sévère, ulcère de l'estomac, inflammation de l'intestin grêle et du côlon, lésions buccales, ballonnements,
- mictions plus fréquentes, mictions plus abondantes que la normale, présence de sucre ou de sang dans les urines,
- gêne thoracique, œdème, modification de la façon de marcher,
- toux, mucus dans l'arrière-gorge, irritation de la gorge, éternuements, maux de gorge,
- écoulements et démangeaisons oculaires,
- bourdonnements d'oreille,
- spasmes musculaires, faiblesse musculaire,
- soif excessive,
- ralentissement de la fréquence cardiaque, maladie du cœur et des vaisseaux sanguins,
- diminution des globules blancs dans le sang, taux faibles de sodium dans le sang, perte de poids,
- durcissement au point de perfusion.

Déclaration des effets secondaires

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin, votre pharmacien ou à votre infirmier/ère. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Vous pouvez également déclarer les effets indésirables directement via [le système national de déclaration](#) décrit en [Annexe V](#). En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament.

5. Comment conserver IVEMEND

Tenir ce médicament hors de la vue et de la portée des enfants.

N'utilisez pas ce médicament après la date de péremption indiquée sur l'emballage et le flacon après EXP. Les 2 premiers chiffres indiquent le mois ; les 4 chiffres suivants indiquent l'année.

A conserver au réfrigérateur (entre 2 °C et 8 °C).

La solution reconstituée et diluée est stable pendant 24 heures à 25 °C.

Ne jetez aucun médicament au tout-à-l'égout ou avec les ordures ménagères. Demandez à votre pharmacien d'éliminer les médicaments que vous n'utilisez plus. Ces mesures contribueront à protéger l'environnement.

6. Contenu de l'emballage et autres informations

Ce que contient IVEMEND

- La substance active est le fosaprépitant. Chaque flacon contient du fosaprépitant diméglumine équivalent à 150 mg de fosaprépitant. Après reconstitution et dilution, 1 mL de solution contient 1 mg de fosaprépitant (1 mg/mL).
- Les autres composants sont : édétate disodique (E 386), polysorbate 80 (E 433), lactose anhydre, hydroxyde de sodium (E 524) (pour ajustement du pH) et/ou acide chlorhydrique dilué (E 507) (pour ajustement du pH).

Qu'est-ce qu'IVEMEND et contenu de l'emballage extérieur

IVEMEND est une poudre blanche à blanchâtre pour solution pour perfusion.

La poudre est contenue dans un flacon en verre transparent, muni d'un bouchon en caoutchouc et d'un opercule en aluminium avec capuchon de type « flip-off » en plastique gris.

Chaque flacon contient 150 mg de fosaprépitant. Taille des conditionnements : 1 ou 10 flacons.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

Titulaire de l'Autorisation de Mise sur le Marché et Fabricant

Merck Sharp & Dohme B.V.
Waarderweg 39
2031 BN Haarlem
Pays-Bas

Pour toute information complémentaire concernant ce médicament, veuillez prendre contact avec le représentant local du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché :

Belgique/België/Belgien

MSD Belgium
Tél/Tel: +32(0)27766211
dproc_belux@msd.com

България

Мерк Шарп и Доум България ЕООД
Тел.: +359 2 819 3737
info-msdbg@merck.com

Česká republika

Merck Sharp & Dohme s.r.o.
Tel: +420 233 010 111
dproc_czechslovak@merck.com

Danmark

MSD Danmark ApS
Tlf.: + 45 4482 4000
dkmail@msd.com

Lietuva

UAB Merck Sharp & Dohme
Tel. +370 5 2780 247
dproc_lithuania@msd.com

Luxembourg/Luxemburg

MSD Belgium
Tél/Tel: +32(0)27766211
dproc_belux@msd.com

Magyarország

MSD Pharma Hungary Kft.
Tel.: +36 1 888 5300
hungary_msd@merck.com

Malta

Merck Sharp & Dohme Cyprus Limited
Tel: 8007 4433 (+356 99917558)
malta_info@merck.com

Deutschland

MSD Sharp & Dohme GmbH
Tel.: +49 (0) 89 20 300 4500
medinfo@msd.de

Eesti

Merck Sharp & Dohme OÜ
Tel: +372 614 4200
dpoc.estonia@msd.com

Ελλάδα

MSD A.Φ.Ε.Ε.
Τηλ: +30 210 98 97 300
dpoc_greece@merck.com

España

Merck Sharp & Dohme de España, S.A.
Tel: +34 91 321 06 00
msd_info@msd.com

France

MSD France
Tél: + 33 (0) 1 80 46 40 40

Hrvatska

Merck Sharp & Dohme d.o.o.
Tel: + 385 1 6611 333
croatia_info@merck.com

Ireland

Merck Sharp & Dohme Ireland (Human Health)
Limited
Tel: +353 (0)1 2998700
medinfo_ireland@msd.com

Ísland

Vistor ehf.
Sími: + 354 535 7000

Italia

MSD Italia S.r.l.
Tel: 800 23 99 89 (+39 06 361911)
dpoc.italy@msd.com

Κύπρος

Merck Sharp & Dohme Cyprus Limited
Τηλ.: 800 00 673 (+357 22866700)
cyprus_info@merck.com

Latvija

SIA Merck Sharp & Dohme Latvija
Tel.: + 371 67025300
dpoc.latvia@msd.com

Nederland

Merck Sharp & Dohme B.V.
Tel: 0800 9999000
(+31 23 5153153)
medicalinfo.nl@merck.com

Norge

MSD (Norge) AS
Tlf: +47 32 20 73 00
medinfo.norway@msd.com

Österreich

Merck Sharp & Dohme Ges.m.b.H.
Tel: +43 (0) 1 26 044
dpoc_austria@merck.com

Polska

MSD Polska Sp. z o.o.
Tel: +48 22 549 51 00
msdpolska@merck.com

Portugal

Merck Sharp & Dohme, Lda
Tel: +351 21 4465700
inform_pt@merck.com

România

Merck Sharp & Dohme Romania S.R.L.
Tel: +40 21 529 29 00
msdromania@merck.com

Slovenija

Merck Sharp & Dohme, inovativna zdravila
d.o.o.
Tel: +386 1 520 4201
msd_slovenia@merck.com

Slovenská republika

Merck Sharp & Dohme, s. r. o.
Tel: +421 2 58282010
dpoc_czechslovak@merck.com

Suomi/Finland

MSD Finland Oy
Puh/Tel: +358 (0)9 804 650
info@msd.fi

Sverige

Merck Sharp & Dohme (Sweden) AB
Tel: +46 77 5700488
medicinskinfo@msd.com

La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est

Autres sources d'informations

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <https://www.ema.europa.eu>.

Les informations suivantes sont destinées exclusivement aux professionnels de santé :

Instructions relatives à la reconstitution et dilution d'IVEMEND 150 mg

1. Injecter 5 mL de solution de chlorure de sodium à 9 mg/mL (0,9 %) pour injection dans le flacon. S'assurer que la solution de chlorure de sodium à 9 mg/mL (0,9 %) pour injection est versée dans le flacon le long de la paroi de celui-ci, afin de prévenir la formation de mousse. Agiter légèrement le flacon. Eviter de le secouer et de projeter la solution de chlorure de sodium à 9 mg/mL (0,9 %) pour injection dans le flacon.
2. Préparer une poche pour perfusion remplie de **145 mL** de solution de chlorure de sodium à 9 mg/mL (0,9 %) pour injection (par exemple en retirant 105 mL de solution de chlorure de sodium à 9 mg/mL (0,9 %) pour injection d'une poche pour perfusion de 250 mL de solution de chlorure de sodium à 9 mg/mL (0,9 %) pour injection).
3. Retirer le volume total du flacon et le transférer dans une poche pour perfusion contenant 145 mL de solution de chlorure de sodium à 9 mg/mL (0,9 %) pour injection **pour donner un volume total de 150 mL et une concentration finale de 1 mg/mL**. Renverser doucement la poche 2 ou 3 fois. (Voir « Comment utiliser IVEMEND »).
4. Déterminer le volume de la poche de perfusion préparée à administrer en se basant sur la dose recommandée (voir le Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP), rubrique 4.2).

Adultes

La totalité du volume de la poche de perfusion préparée (150 mL) doit être administrée.

Enfants

Chez les patients âgés de 12 ans et plus, le volume à administrer est calculé comme suit :

- le volume à administrer (mL) est égal à la dose recommandée (mg)

Chez les patients âgés de 6 mois à moins de 12 ans, le volume à administrer est calculé comme suit :

- volume à administrer (mL) = dose recommandée (mg/kg) x poids (kg)
 - **Note : Ne pas dépasser les doses maximales (voir le Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP), rubrique 4.2).**

5. Si nécessaire, pour des volumes de moins de 150 mL, le volume calculé peut être transféré dans une poche de taille appropriée ou une seringue avant administration par perfusion.

La solution finale reconstituée et diluée est stable pendant 24 heures à 25 °C.

Les médicaments à usage parentéral doivent être examinés visuellement avant l'administration, afin de rechercher la présence de particules ou une coloration anormale, lorsque la solution et le récipient le permettent.

L'apparence de la solution reconstituée est identique à celle du solvant.

Jeter toute solution restante et tout déchet. Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé

conformément à la réglementation en vigueur.

Le médicament ne doit pas être reconstitué, ni mélangé avec des solutions pour lesquelles la compatibilité physique et chimique n'a pas été établie (voir le Résumé des Caractéristiques du Produit, rubrique 6.2).